

たはその一部の断片をプローブとして、コロニー・ハイブリダイゼーション法、ブラーク・ハイブリダイゼーション法あるいはサザンブロット・ハイブリダイゼーション法を用いることにより得られるDNAを意味し、具体的には、コロニーあるいはプラーク由来のDNAを固定化したフィルターを用いて、0.7〜1.0m¹/1の塩化ナトリウム存在下、65℃でハイブリダイゼーションを行なった後、0.1〜2倍濃度のSSC洗液(1倍濃度のSSC洗液は、150mmol/l塩化ナトリウム、15mmol/lイオン交換ナトリウムよりなる)を用い、65℃条件下でフィルターを洗浄することにより固定できるDNAを挙げることができる。ハイブリダイゼーションは、モレキュラー・クロニング第2版、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオテクノロジー、D MACloning 1: Core Techniques, A Practical Approach, Second Edition, Oxford University, 1995等に記載されている方法に準じて行うことができる。

【0049】ハイブリダイズ可能なDNAとして具体的には、BLASTやFASTA等の解析ソフトで、デフォルト(初期設定)のパラメータを用いて計算したとき、配列番号6、7、8、9または10で表される塩基配列と少なくとも60%以上の相同性を有するDNA、好ましくは70%以上、より好ましくは80%以上、さらに好ましくは90%以上、特に好ましくは95%以上、最も好ましくは98%以上の相同性を有するDNAを挙げることができる。

【0050】以下、本発明を詳細に説明する。

1. 本発明のDNAの調製

ヒトmRNAは、市販のもの(例えば、Clontech社製)を用いてもよいし、以下のごとくヒト組織から調製してよい。組織から全RNAを調製する方法としては、チオシアン酸グアニジン・フェノール・クロロホルム法(Methods in Enzymology, 154, 3 (1987))、酸性(ApC)法(Analytical Biochemistry, 192, 156 (1987)、英製薬学, 9, 1937 (1991))等が挙げられる。また、全RNAからpolyA⁺ RNAとしてmRNAを調製する方法としては、オリグ(dT)固定化セルロースカラム法(モレキュラー・クロニング第2版)等が挙げられる。さらに、FastTrack mRNA Isolation Kit (Invitrogen社製)、Quick Prep mRNA Purification Kit (Pharmacia社製)等のキットを用いることによりmRNAを調製できる。

【0051】調製したヒト組織mRNAからcDNAライブラリーを作成する。cDNAライブラリー作製法としては、モレキュラー・クロニング第2版、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオテクノロジー、A Laboratory Manual, 2nd Ed., 1989等に記載された方法、あるいは市販のキット、例えばSuperScript

Plasmid System for cDNA Synthesis and Plasmid Cloning (Life Technologies社製)、ZAP-cDNA Synthesis Kit (STRATAGENE社製)を用いる方法等が挙げられる。【0052】cDNAライブラリーを作製するためのクローニングベクターとしては、大腸菌K12株中で自立複製できるものであれば、ファージベクター、プラスミドベクター等いずれでも使用できる。具体的には、ZAP Express (STRATAGENE社製, Strategies, 5, 58, (1992)), pBluescript II SK(+) (Nucleic Acids Research, 17, 9494 (1989)), Lambda ZAP II (STRATAGENE社製), λgt10, λgt11 (DNA cloning, A Practical Approach, 1, 49 (1985)), λTriplet (Clontech社製), λEcoRI (Pharmacia社製), pT73180 (Pharmacia社製), pC02 (Mol. Cell. Biol., 3, 280 (1983)) およびpUC18 (Gene, 33, 103 (1985))等を挙げることができる。

【0053】宿主微生物としては、大腸菌に属する微生物であればいずれでも用いることができる。具体的には、Escherichia coli XL1-Blue MRF⁺ (STRATAGENE社製, Strategies, 5, 81 (1992)), Escherichia coli C600 (Genetics, 29, 440 (1954)), Escherichia coli Y1088 (Science, 222, 778 (1983)), Escherichia coli Y1090 (Science, 222, 778 (1983)), Escherichia coli W4322 (J. Mol. Biol., 166, 1 (1983)), Escherichia coli JM82 (J. Mol. Biol., 16, 1 (1966)), Escherichia coli JM105 (Gene, 29, 275 (1985))等が用いられる。

【0054】このcDNAライブラリーを、そのまま以下の解析に用いてもよいが、不完全なcDNAの割合を下げるべく完全なcDNAを効率よく取得するためには、暫野が開発したオリグキヤップ法(Gene, 129, 171, (1994)、Gene, 200, 149 (1997)、蛋白質体群集, 41, 603 (1998)、英製薬学, 11, 2491 (1993)、cDNAクローニング, 第2版(1994))を用いて調製したcDNAライブラリーを以下の解析に用いてもよい。

【0055】調製したcDNAライブラリーから各クローニングを調製し、それぞれのクローニングについてcDNAの塩基配列を末端から、通常用いられる塩基配列解析法(Pro c. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 5463 (1977))あるいはABI PRISM 377 DNAシーケンサ(PEBiosystem社製)等の塩基配列解析装置を用いて分析することにより、該DNAの塩基配列を決定する。得られた塩基配列をアミノ酸配列に翻訳することにより、このDNAがコードするポリペプチドのアミノ酸配列を得ることができる。

【0056】また、得られた塩基配列をGenBank, EMBL等の塩基配列データベース中の塩基配列とBLAST, FASTA等の相溶性解析プログラムを用

いて比較することにより、得られた塩基配列が新規な塩基配列かどうか、また得られた塩基配列と相同性をもつ塩基配列を検索することができる。また塩基配列より得られたアミノ酸配列をSwissProt, PIR, Cn-Pepet等のアミノ酸配列データベースと比較することにより、その塩基配列がコードするポリペプチドと相同性をもつポリペプチド、例えばラットとは別の生物種での相当する遺伝子由来するポリペプチドや同じような活性や機能をともなう推定されるアミノ酸配列を検索することができる。

【0057】データベース検索で明らかになった相同遺伝子の塩基配列を基に、該遺伝子に特異的なプライマーを設計し、上記のようにして取得した本質cDNAまたはcDNAライブラリーを鋳型としてPCRを行う。増幅断片が得られた際には、該断片を通常のプラスミドにサブクローニングする。サブクローニングは、増幅断片をそのまま、あるいは制限酵素やDNAポリメラーゼで処理後、定法によりベクターに挿入することにより行うことができる。ベクターとしては、pBluescript SK(-) (Stratagene社製)、pBluescript II SK(+) (Stratagene社製)、pDIRECT (Nucleic Acid Research, 18, 6069 (1990)), pCR-Script Amp SK(+) (Stratagene社製)、pTBlue (Novagen社製)、pCRIT (Invitrogen社製)、pCR-TRAP (GenHunter社製)、pTet (5'-3'-社製)等を挙げることができる。

【0058】配列番号6〜10のいずれかの塩基配列からなるDNAが一旦取得され、その塩基配列が決定された後は、該塩基配列の5'端および3'端の塩基配列に基づいたプライマーを調製し、ヒトまたは非ヒト動物の組織または細胞に含まれるmRNAから合成したcDNAあるいはcDNAライブラリーを用いてDNAの増幅を行うことにより、本発明のDNAを取得することができる。

【0059】また、配列番号6〜10のいずれかの塩基配列よりなるDNAの全長あるいは一部をプローブとして、ヒトまたは非ヒト動物の組織または細胞に含まれるmRNAから合成したcDNAあるいはcDNAライブラリーに対してコロニーハイブリダイゼーションやブランクハイブリダイゼーション(モレキュラー・クロニング第2版)を行うことにより、本発明のDNAを取得することができる。

【0060】決定されたDNAの塩基配列に基づいて、ホスフォアミダイト法を用いたバーキン・エルマー社のDNA合成機(model 392)等のDNA合成機で化学合成することにより、本発明のDNAを取得することもできる。本発明のオリグヌクレオチドとしては、オリグDNA、オリグRNA等のオリグヌクレオチド、および該オリグヌクレオチドの誘導体(以下、誘導体オリグヌクレオチド)等が挙げられる。

【0061】該オリグヌクレオチドまたは誘導体オリグヌ

レオチドと相補的な配列に相当するオリグヌクレオチド(以下、アンチセンスオリグヌクレオチド)として、例えば、抽出したいmRNAの一部の塩基配列において、5'末端側の塩基配列に相当するアンチセンスプライマー等を用いることができる。ただし、mRNAにおいてウラルに相当する塩基は、オリグヌクレオチドプライマーにおいてはチミンとなる。

【0062】センスプライマーおよびアンチセンスプライマーとしては、両者の融解温度(T_m)および塩基数が概ね等しいことのないオリグヌクレオチドで、5〜60塩基、好ましくは10〜50塩基のものが挙げられる。誘導体オリグヌクレオチドとしては、オリグヌクレオチド中のリン酸エステル結合がホスホロチオエート結合に交換されたもの、オリグヌクレオチド中のリン酸エステル結合がN3'-P5'-ホスホリアミデート結合に交換されたもの、オリグヌクレオチド中のリン酸エステル結合がペプチド核糖結合に変換されたもの、オリグヌクレオチド中のウラルがC-5プロビニルウラルで置換されたもの、オリグヌクレオチド中のウラルがC-5チアゾールウラルで置換されたもの、オリグヌクレオチド中のシトシンがC-5プロビニルシトシンで置換されたもの、オリグヌクレオチド中のシトシンがフェノキシベンゾイルシトシン(phenoxazyl-modified cytosine)で置換されたもの、オリグヌクレオチド中のリボースが2'-メトキシエチキリボースで置換されたもの等が挙げられる(細胞工学, 16, 1463 (1997))。

2. 本発明のDNAのNF-κB活性化の検出法

(1) 活性検出に用いる宿主細胞

本発明において、DNAの活性を検出するために用いる宿主細胞としては、DNAを細胞内に導入できる細胞からいかなる細胞も用いることができる。該細胞として、例えば、細菌・古細菌、藻類、菌類、植物、動物等由来した細胞が挙げられる。具体的には、下記生物由来の細胞が挙げられる。

【0064】細菌・古細菌としてはEscherichia coliやBacillus subtilis等が挙げられる。液相としてはSyncytotus属やSyncytotus属の菌株等が挙げられる。植物としてはタバコ、アラビドプシス、トマ、ジャガイモ、ナタネ、ワタ、ダイズ、イネまたはトウモロコシ等が挙げられる。菌類としてはSaccharomyces cerevisiaeやAspergillus niger等が挙げられる。動物としては哺乳動物、節足動物等が挙げられる。

【0065】哺乳動物としてはヒト、サル、マウス、ラット、モルモットまたはミンク等が挙げられる。具体的には、ヒトの細胞としてはT細胞株Jurkat (ATCCリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(以下、ATCCと略記する)の番号TIB-512の細胞株)、B細胞株N

animalwa (ATCC CRL-1432)、子宮癌細胞系Hela (ATCC CCL-2)、腎臓細胞系293 U. Cen. Vlot.³⁾ (5-19-72 (1977)) 等を用いることができる。特に以外胚性動物の細胞としては、サル腎細胞系COS-7 (ATCC CRL-16-50)、サル腎細胞系COS-7 (ATCC CRL-1651)、チャイニーズ・ハムスター卵巣 (Chinese hamster ovary) 細胞系CHO (ATCC CCL-9098、ATCC CCL-61)、マウス細胞系B a/F₃ (RIKEN Cell Bank RCB0895)、マウス細胞系L 929 (RIKEN Cell Bank RCB0891)、ラット細胞系L R R K 9-9 (ATCC CCL-1570)、ミンチン細胞系M v L u (ATCC CCL-64) 等を用いることができる。即ち動物としては、カイコやサトウイモ、*Sundabateria fagugleria* S f 等やS f 21株等を用いることができる。治療用トランスジェニック製品や探検製品のスクリーニングターゲットとなるDNAの探検が目的の場合は、哺乳動物の細胞、特にヒトの細胞を宿主とすることが好ましい。

[illegible]

【0067】(3) 本発明のDNAを取得する方法
本発明のDNAは、細胞で発現させることによりNF- κ Bを活性化させるため、細胞におけるNF- κ Bの活性を抽出することが可能な方法を用いることにより本発明のDNAを取得することができ、NF- κ Bの活性化を抽出する方法として、以下の方法が挙げられる。

【0066】例えば、両端抽出液を用いる方法として、軽辛アクリル樹脂への結合をカルボト法（株式会社 バイオマテリアルズ）やエチレン化エチルメタクリレートプロセス法（株式会社 バイオマテリアルズ）等により解説する方法、*I x B* の閉鎖化やエチルメタクリレートプロセス法（株式会社 バイオマテリアルズ）7、179）等による抽出を行う方法が挙げられる。また、さらに効率的に抽出する方法として、レポーター遺伝子を用いて検出する方法があることが得る。レポーター遺伝子アルカリ・ホスファターゼ、β-ガラクトシダーゼ、クロロヘキシド、クロラムフェニールセチルエステルプロテアーゼ、ヒト成長ホルモン、各種 fluorescent protein（以下 GFP）

等をコードする遺伝子を用いることができる。レポーター遺伝子に属するプロモーターとしては、 $NF-\kappa B$ により転写するプロモーターであることができる。例えば、 $NF-\kappa B$ の活性化により発現が制御されている遺伝子のプロモーター領域を遺伝子DNAから創製し、細胞内へ導入することによって得られるプロモーターDNA断片、または該プロモーターの塩基配列を有する合成DNA断片等が挙げられる。

【0069】具体的には、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-6、IL-8、IL-12、TNF- α 、TNF- β 、IFN- β 、M-CSF、GM-CSF、G-CSF、IL-2R α 、IL-8- κ -L、細胞レセプター、細胞クラス、 β 2-ミクログロブリン、LAM-1、VCAM-1、ICAM-1、血管アミロイド線維タンパク質、アンギオテンジゲン、補体因子B、補体因子D、補体因子C、iNO、S、COX-2、VEGF-R2、c-Rel、p10、I κ B α 、c-Myc、IKK β 、HIV-1、HIV-2、SIVmac、CMV、HSV-1、SV40、アデノウイルス等のプロモーターやそれらのコンセンサス配列に1個あるいは複数個置いた合成プロモーターが挙げられる。

【0070】レポーター遺伝子を用いた検出方法では、上記レポーター遺伝子とレポーター遺伝子を連結した転写ユニットを複製した後、その転写ユニットを宿主細胞の染色体に組み込んだ細胞株を複製する。この細胞内に複製したDNAを発現するユニットを導入し、本発明のDNAレポーター遺伝子の発現を決定させる。あるいは、上記レポーター遺伝子の活性性を出してできる。あるいは、上記レポーター遺伝子にレポーター遺伝子と本発明のDNAレポーター遺伝子とを複製した後、転写ユニットと転写ユニットを複製した後、転写ユニットを同時に宿主細胞に導入し、レポーター遺伝子の発現を決定することにより、NF- κ Bの活性性を出してできる。

【0071】3. 本発明のポリブチレンの製造
本発明のポリブチレンは、モレキュラー・クロウニング
剤第2版やカレント・プロトコールズ・イン・モレキュラ
ー・バイオロジ―等に記載された方法等を用い、例えば
以下の方法により、本発明のDNAを宿主細胞中で発現
させて、製造することができる。

【0072】全長cDNAをもとにして、必要に応じて、該ポリペプチドをコードする部分を含む適当な長さのcDNA断片を調製する。該DNA断片、または全長cDNAを適当な発現ベクターのプロモーターの下流に挿入することにより、阻害ベクターを製作する。該阻害ベクターを、該発現ベクターに適合した宿主細胞に導入することにより、本発明のポリペプチドを生産する形

(14) 時間 2001-352086

ができる。

【0073】宿主細胞としては、細菌、酵母、動物細胞、昆虫細胞、植物細胞等、目的とする遺伝子が発現できるものであれば、いずれも用いることができる。発現させるものとしては、上記宿主細胞において自体複製可能なウイルスは染色体中の組み込みが可能で、本発明のポリペプチドをコードする DNA を転写できる位置にプロモーターを含有しているものが用いられる。

【0074】細菌等の原核生物を宿主細胞として用いる場合は、本発明のポリリブアザドをコードするDNAを含むものである。また、本発明のポリリブアザドをコードするDNAは、原核生物の中で自己複製可能であるという点に、プロモーター、リボソーム結合配列、本発明のポリリブアザドをコードする遺伝子、および転写終結配列より構成されたベクターであることが好ましい。尚、ベクターは、プロモーターを制御する遺伝子が含まれていてもよい。

【0075】発現ベクターとしては、例えば、pBtP2 (Boehringer Mannheim社)、pBfAct (Boehringer Mannheim社)、pBfAct2 (Boehringer Mannheim社)、pCMV-MK23-2 (Pharmacia社)、pSE200 (Invitrogen社)、pCMVEX-1 (Promega社)、pDE-8 (OIGEN社)、pKEX1 (特開第5-8-110600号)、pAPY200 (Agric-ultural, Biological, Chemistry, 48, 689 (1998))、pGLA (Agric. Biol. Chem., 55, 277 (1981))、pGLA (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 4306

[illegible]

00761)プロモーターとしては、宿主細胞中で発現させるものもあるがそれ以外のものでもよい。例えば、ロモーター (*rop*)、lacプロモーター、P₁、P₂、P₃、P₄、P₅、P₆、P₇、P₈、P₉、P₁₀、P₁₁、P₁₂、P₁₃、P₁₄、P₁₅、P₁₆、P₁₇、P₁₈、P₁₉、P₂₀、P₂₁、P₂₂、P₂₃、P₂₄、P₂₅、P₂₆、P₂₇、P₂₈、P₂₉、P₃₀、P₃₁、P₃₂、P₃₃、P₃₄、P₃₅、P₃₆、P₃₇、P₃₈、P₃₉、P₄₀、P₄₁、P₄₂、P₄₃、P₄₄、P₄₅、P₄₆、P₄₇、P₄₈、P₄₉、P₅₀、P₅₁、P₅₂、P₅₃、P₅₄、P₅₅、P₅₆、P₅₇、P₅₈、P₅₉、P₆₀、P₆₁、P₆₂、P₆₃、P₆₄、P₆₅、P₆₆、P₆₇、P₆₈、P₆₉、P₇₀、P₇₁、P₇₂、P₇₃、P₇₄、P₇₅、P₇₆、P₇₇、P₇₈、P₇₉、P₈₀、P₈₁、P₈₂、P₈₃、P₈₄、P₈₅、P₈₆、P₈₇、P₈₈、P₈₉、P₉₀、P₉₁、P₉₂、P₉₃、P₉₄、P₉₅、P₉₆、P₉₇、P₉₈、P₉₉、P₁₀₀、P₁₀₁、P₁₀₂、P₁₀₃、P₁₀₄、P₁₀₅、P₁₀₆、P₁₀₇、P₁₀₈、P₁₀₉、P₁₁₀、P₁₁₁、P₁₁₂、P₁₁₃、P₁₁₄、P₁₁₅、P₁₁₆、P₁₁₇、P₁₁₈、P₁₁₉、P₁₂₀、P₁₂₁、P₁₂₂、P₁₂₃、P₁₂₄、P₁₂₅、P₁₂₆、P₁₂₇、P₁₂₈、P₁₂₉、P₁₃₀、P₁₃₁、P₁₃₂、P₁₃₃、P₁₃₄、P₁₃₅、P₁₃₆、P₁₃₇、P₁₃₈、P₁₃₉、P₁₄₀、P₁₄₁、P₁₄₂、P₁₄₃、P₁₄₄、P₁₄₅、P₁₄₆、P₁₄₇、P₁₄₈、P₁₄₉、P₁₅₀、P₁₅₁、P₁₅₂、P₁₅₃、P₁₅₄、P₁₅₅、P₁₅₆、P₁₅₇、P₁₅₈、P₁₅₉、P₁₆₀、P₁₆₁、P₁₆₂、P₁₆₃、P₁₆₄、P₁₆₅、P₁₆₆、P₁₆₇、P₁₆₈、P₁₆₉、P₁₇₀、P₁₇₁、P₁₇₂、P₁₇₃、P₁₇₄、P₁₇₅、P₁₇₆、P₁₇₇、P₁₇₈、P₁₇₉、P₁₈₀、P₁₈₁、P₁₈₂、P₁₈₃、P₁₈₄、P₁₈₅、P₁₈₆、P₁₈₇、P₁₈₈、P₁₈₉、P₁₉₀、P₁₉₁、P₁₉₂、P₁₉₃、P₁₉₄、P₁₉₅、P₁₉₆、P₁₉₇、P₁₉₈、P₁₉₉、P₂₀₀、P₂₀₁、P₂₀₂、P₂₀₃、P₂₀₄、P₂₀₅、P₂₀₆、P₂₀₇、P₂₀₈、P₂₀₉、P₂₁₀、P₂₁₁、P₂₁₂、P₂₁₃、P₂₁₄、P₂₁₅、P₂₁₆、P₂₁₇、P₂₁₈、P₂₁₉、P₂₂₀、P₂₂₁、P₂₂₂、P₂₂₃、P₂₂₄、P₂₂₅、P₂₂₆、P₂₂₇、P₂₂₈、P₂₂₉、P₂₃₀、P₂₃₁、P₂₃₂、P₂₃₃、P₂₃₄、P₂₃₅、P₂₃₆、P₂₃₇、P₂₃₈、P₂₃₉、P₂₄₀、P₂₄₁、P₂₄₂、P₂₄₃、P₂₄₄、P₂₄₅、P₂₄₆、P₂₄₇、P₂₄₈、P₂₄₉、P₂₅₀、P₂₅₁、P₂₅₂、P₂₅₃、P₂₅₄、P₂₅₅、P₂₅₆、P₂₅₇、P₂₅₈、P₂₅₉、P₂₆₀、P₂₆₁、P₂₆₂、P₂₆₃、P₂₆₄、P₂₆₅、P₂₆₆、P₂₆₇、P₂₆₈、P₂₆₉、P₂₇₀、P₂₇₁、P₂₇₂、P₂₇₃、P₂₇₄、P₂₇₅、P₂₇₆、P

【0077】本発明のポリペプチドをコードする部分の塩基配列を、宿主の発現装置に適したコンドンとなるように塩基を置換することにより、目的とするポリペプチドの生産量を向上させることができる。本発明の超融合ペプチドにおいては、本発明のDNAの発現には転写装置配列は必ずしも必要ではないが、精造遺伝子の直下に転写装置配列を配置することが好ましい。

【0078】宿主細胞としては、エシェリヒア属、セネケリア属、バチルス属、プレジバクテリウム属、コリネバクテリウム属、ミクロプラズマ属、シュードモナス属等に属する微生物。例えば、*Escherichia coli* ATCC株、*Escherichia coli* MZ-Blue、*Escherichia coli* DH5α、*Escherichia coli* MC1060、*Escherichia coli* KY39、*Escherichia coli* WJ485、*Escherichia coli* JN104、*Escherichia coli* HB101、*Escherichia coli* No. 4、*Escherichia coli* W3102、*Escherichia coli* INV49、*Serratia fonticola*, *Serratia marcescens*, *Baci luis subtilis*。

[illegible]

3. Gene. 17, 107 (1982) や Mole cular & General C ometics. 168, 111 (1979) に記載の方法等を挙げるこ
とができる。

【0008】酵母を宿主細胞として用いている場合には、酵母ベクターとして、例えば、YEP13 (ATCC37151)、YEp2 (ATCC37051)、Ycp50 (ATCC37419)、pMS19、pMS19等を用いることができる。プロモーターは、酵母の中でも発見できるものであれば、いずれのものを用いてもよい。例えば、ヘクソスキューラー等の解糖能の遺伝子プロモーター、PHO5プロモーター、POLAプロモーター、CAPプロモーター、ADHIプロモーター、gall1プロモーター、gal10プロモーター、ヒートショックタンパク質プロモーター、MFIプロモーター、CUP1プロモーター等を用いることができる。

【0081】宿主細胞としては、サッカロミセス属、ク
 ユイベロミセス属、トリコスボロ属、シェウニガミ
 ス属等に属する微生物、例えば、Saccharomyces cere
visiae, Schizosaccharomyces pombe, Kluveromyces,
ectis, Trichosporon pululans, Schwannomyces all

外傷性脳損傷、炎症性腸疾患等の感染や炎症に伴う使用、パーキンソン病、ハンセン病、各種リンパ腫、成人T細胞白血病、慢性腸病等の疫学的な脳腫瘍増殖に伴う疾患、関節リウマチ、変形性関節炎等の質的な神経細胞障害や神経組織の活性化に伴う炎症、エイズ等のウイルス性疾患、虚血性脳梗塞の神経細胞の障害に基づく表現、アルツハイマー病、パーキンソン病等の神経細胞の障害に基づく表現、動脈硬化、中高年等の平滑筋細胞の質的な分化増殖に伴う疾患、多臓器不全、全身性炎症反応症候群 (SIRS: systemic inflammatory response syndrome)、成人呼吸器症候群 (ARDS: adult respiratory distress syndrome) 等、本発明のポリペプチドをコードするDNAの塩基が原因となっている疾患の治療または予防に利用することができる。

【0153】(4) 本発明のDNAまたはポリヌクレオチドを用いて本発明のポリペプチドをコードするDNAのプロモーター領域および転写調節領域を取得する方法

本発明のDNAまたはポリヌクレオチドをプローブとして用い、公知の方法 (モレキュラー・クロニング第2版、東京大学医科歯科学研究科細胞研究部、細胞工学実験プロトコル・集、秀蘭社 (1993年)) により、本発明のポリペプチドをコードするDNAのプロモーター領域および転写調節領域を取得することが可能である。例えば、以下の方法で、ラットあるいはヒト由来のものを取得することができる。

【0154】ラットあるいはヒトの細胞や組織から抽出した染色体DNAを用いて作成したゲノムDNAライブラリーに対して、本発明のDNAまたはポリヌクレオチド (特にcDNAの5'側の部分) をプローブとして、ブロードハイブリダイゼーション等の方法でスクリーニングする。該スクリーニングにより、ハイブリダイズするゲノムDNAを取得する。該DNAよりプロモーター領域および転写調節領域を得ることができる。また、得られたゲノムDNAの塩基配列とcDNAの塩基配列を比較することによりエキソン/インtron構造を明らかにすることができる。

【0155】尚、同様の方法を用いて、他の非ヒトは哺乳動物においても該DNAのプロモーター領域および転写調節領域を取得することができる。プロモーター領域としては、哺乳動物細胞において本発明のポリペプチドをコードするDNAの塩基転写に関与する塩基が挙げられ、転写調節領域としては、本発明のポリペプチドをコードするDNAの塩基転写を調節するエンハンサー配列および抑制するサイレンサー配列等を含む領域が挙げられる。例えば、ヒトの骨髄で、本発明のポリペプチドをコードするDNAの転写に関与するプロモーター領域および転写調節領域を挙げることができる。得られたプロモーターおよび転写調節領域は従来のスクリーニング方法に利用することができる。他、該DNAの転写の制御機

構を解析するために有用である。

【0156】(5) 本発明のポリペプチドをコードするDNAを用いたスクリーニングにより、該DNAの転写を制御する医薬を取得する方法

患者由来の細胞株に種々の被験化合物を添加し、本発明のDNAを用いて、mRNAの発現の増減を決定することと該DNAの転写もしくは転写を抑制または促進する物質をスクリーニングすることができる。該DNAのmRNAの発現の増減は、上記したPCR法、ノーザンブロット法、RNAase保護アッセイ法により検出できる。

【0157】患者由来細胞株に種々の被験化合物を添加し、本発明のポリペプチドを特異的に認識する抗体を用いて、該ポリペプチドの発現の増減を決定することと該DNAの転写もしくは転写を促進する物質をスクリーニングすることができる。該ポリペプチドの発現の増減は、上記した蛍光抗体法、酵素免疫測定法 (ELISA)、放射線物質顕微鏡免疫抗体法 (RIA)、免疫組織染色法、免疫細胞染色法等の免疫組織化学染色法 (ABC法、CSA法等)、ウェスタンブロットティング法、ドットブロットティング法、免疫沈降法、サントイッチELISA法により検出できる。

【0158】また、本発明のポリペプチドをコードするDNAのプロモーター領域および転写調節領域の下流に、クロラムフェニコールセレクトラントスフェーゼ (CAT) 遺伝子やリポーター遺伝子をレポーター遺伝子として連結したレポータープラスミドを構築し、適当な細胞宿主に導入して形成転染体を得た後、その形成転染体に種々の被験物質を添加し、レポーター遺伝子の発現の増減を解析することにより、本発明のポリペプチドをコードするDNAの発現を転写レベルで制御する医薬をスクリーニングすることができる。

【0159】(6) 本発明のポリペプチドを用いたスクリーニング方法により本発明のポリペプチドに作用する医薬を取得する方法。

本発明のポリペプチドあるいは該ポリペプチドの部分ペプチドを発見した形成転染体と種々の被験物質とを共存させ、該形成転染体におけるNF- κ Bの活性化の変動を解析することにより、本発明のポリペプチドに作用する医薬をスクリーニングすることができる。また、精製した該ポリペプチドあるいは該ポリペプチドの部分ペプチドも該ポリペプチドに特異的に作用する医薬のスクリーニングに利用することができる。該スクリーニングによって得られた物質は、本発明のDNAおよびポリペプチドが関与した疾患の治療のための医薬として有用である。

【0160】以下、2種のスクリーニング法について説明する。

スクリーニング法 (1)

本発明のポリペプチドあるいは該ポリペプチドの部分ペ

プチドを生産するように形成転染した微生物、動物細胞、または昆虫細胞 (以後該形成用形成転染体と称する) と被験物質とを水性媒体中で共存させる。共存後、上記2.に記載の方法に準じてNF- κ Bの活性を測定する。形成転染していない宿主の微生物、動物細胞、または昆虫細胞を対照群として比較し、該形成転染体におけるNF- κ Bの活性化の程度を変動させる被験物質を選択すること目的の物質を取得することができる。また、該形成用形成転染体は特異的に結合する化合物があるいはポリペプチドの、該形成用形成転染体に対する結合を阻害することを指標にして、上記と同様の方法により、標的化合物を結合スクリーニングすることができる。

【0161】精製した本発明のポリペプチドまたは該ポリペプチドの一部を構成するポリペプチドは、該ポリペプチドに特異的に結合する標的化合物を選択するのに用いることができる。標的化合物を定義するには、本発明のポリペプチドを特異的に認識する抗体を用いて上記の免疫学的方法により行うことができる。また、該ポリペプチドあるいは該ポリペプチドのポリペプチドに結合する標的化合物の結合を阻害することを指標し、標的化合物を結合スクリーニングすることができる。

【0162】スクリーニング法 (2)

該ポリペプチドの一部を構成するペプチドを多数、ブラステックピンまたはある種の固体支持体上で高密度に合成し、該ペプチドを選択的に結合する化合物あるいはポリペプチドを効率的にスクリーニングすることができる。尚、本発明のポリペプチドを発見するリポーター遺伝子を用いて、遺伝子の発現を解析することにより、本発明のポリペプチドにより転写制御を受ける遺伝子をスクリーニングすることができる。

【0163】(7) 本発明のDNA、または該DNAと相同な配列からなるRNAを含有する遺伝子治療剤、本発明のDNA、または該DNAと相同な配列からなるRNAを含有するウイルスベクターを用いた遺伝子治療剤は、上記の5.で精製した被験化合物と無糖との混合物等の塩溶液、マンニトール、ラクトース、デキストラン、グルコース等の塩溶液、グリシン、アルギニン等のアミノ酸溶液、有機酸溶液又は塩溶液とグルコースとの混合溶液等があげられる。また本法に従い、これらの基剤に透過圧調整剤、pH調整剤、ゴマ油、ダイズ油等の植物油又はレシチンもしくは非イオン界面活性剤等の界面活性剤等の助剤を用いて、溶液、懸濁液、分散液として注射剤を調製してもよい。これらの注射剤を、粉末化、凍結乾燥等の操作により用時溶解用製剤と

して調製することもできる。本発明の遺伝子治療剤は、液体の場合はそのまま、固体の場合は必要に応じて滅菌処理を施した上記の基剤に遺伝子治療剤を溶解して治療に使用することができる。本発明の遺伝子治療剤の投与方法としては、患者の病所部位に吸収できるように、局所的に投与する方法をあげることができる。

【0164】適当なサイズの発明のDNAを、アデノウイルス・ヘキサノン・タンパク質に特異的なポリリン-コンジュゲート抗体と組み合わせてコンプレックスを作製し、得られたコンプレックスをアデノウイルスベクターに結合させることにより、ウイルスベクターを調製することができる。該ウイルスベクターは安定に標的細胞に到達し、エンドソームにより細胞内に取り込まれ、細胞内で分解され効率的にDNAを発現させることができる。

【0165】(一) 該RNAウイルスであるセンダイウイルスをベースにしたウイルスベクターも開発されており (特願平9-517213、特願平9-517214)、遺伝子治療を目的としてKRCF-1遺伝子を組み込んだセンダイウイルスベクターを作製することができる。該DNAは、非ウイルス遺伝子移入法によっても簡単に搬送することができる。

【0166】当該分野で公知の非ウイルス遺伝子移入法には、リン脂カルシウム共注法 (Wirology, 52, 456-467 (1973); Science, 209, 1414-1422 (1980))、マイロインジェクション法 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, 5399-5403 (1980))、(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, 7380-7384 (1980))、Cell, 27, 223-231 (1981)、Nature, 294, 92-94 (1981))、リポソームを介した膜融合-介在移入法 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413-7417 (1987); Biochemistry, 26, 9508-9514 (1989); J. Biol. Chem., 264, 12126-12129 (1989); Hum. Gene Ther., 3, 267-275 (1992); Science, 259, 1285-1288 (1990); Circulation, 83, 2007-2011 (1992))、あるいは直接DNA取り込みおよび受容体-媒介DNA移入法 (Science, 247, 1465-1468 (1990); J. Biol. Chem., 266, 14338-14342 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 3655-3659 (1991); J. Biol. Chem., 266, 16985-16987 (1991); BioTechniques, 11, 474-485 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 3410-3414 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 4255-4259 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 4033-4037 (1990); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 8850-8854 (1991); Hum. Gene Ther., 3, 147-154 (1991)) 等を用いることができる。

【0167】リポソームを介した膜融合-介在移入法ではリポソーム調製を標的とする組織に直接投与することにより、当該組織の局所的な遺伝子の取り込みおよび発現が可能であることが腫瘍に関する研究において報告されている (Hum. Gene Ther., 3, 399-410 (1992))。

実法（東京化学同人）(1986)等が挙げられる。

【0170】抗光抗体法とは、本発明のポリペプチドを細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織に、本発明の抗体を反応させ、さらにフルオレシニン・イソチオシアネート (FITC) 等の蛍光物質でラベルした抗マウスIgG抗体あるいはその断片を反応させた後、蛍光色をフローサイトメーターで測定する方法である。

【0171】酵素免疫測定法 (ELISA法) とは、該ポリペプチドを細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織に、本発明の抗体を反応させ、さらにペルオキシダーゼ、ビオチン等の酵素標識等を施した抗マウスIgG抗体あるいは結合断片を反応させた後、発色色を吸光度計で測定する方法である。

【0172】放射性物質標識免疫抗体法 (RIA) とは、該ポリペプチドを細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織に、本発明の抗体を反応させ、さらに放射線標識を施した抗マウスIgG抗体あるいはその断片を反応させた後、シンチレーションカウンタ等で測定する方法である。免疫細胞染色法、免疫組織染色法とは、該ポリペプチドを細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織に、該ポリペプチドを特異的に認識する抗体を反応させ、さらにFITC等の蛍光物質、ペルオキシダーゼ、ビオチン等の酵素標識を施した抗マウスIgG抗体あるいはその断片を反応させた後、顕微鏡を用いて観察する方法である。

【0173】ウェスタンブロッティング法とは、該ポリペプチドを細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織の抽出物をSDS・ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (Antibodies-A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)) で分離した後、該ゲルをPVDf膜あるいはニトロセルロース膜にブロッティングし、該膜に本発明の該ポリペプチドを特異的に認識する抗体を反応させ、さらにFITC等の蛍光物質、ペルオキシダーゼ、ビオチン等の酵素標識を施した抗マウスIgG抗体あるいはその断片を反応させた後、確認する方法である。

【0174】ドットブロッティング法とは、該ポリペプチドを細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織の抽出物をニトロセルロース膜にブロッティングし、該膜に本発明の抗体を反応させ、さらにFITC等の蛍光物質、ペルオキシダーゼ、ビオチン等の酵素標識を施した抗マウスIgG抗体あるいはその断片を反応させた後、確認する方法である。

【0175】免疫沈降法とは、本発明のポリペプチドを細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織の抽出物を該ポリペプチドを

質的に認識する抗体を反応させた後、プロテインG-セファロースイムノグロブリンに特異的な結合能を有する抗体を加えて抗原抗体複合体を沈降させる方法である。

【0176】サンドイッチELISA法とは、本発明のポリペプチドを特異的に認識する抗体で、抗原認識部位の異なる2種類の抗体のうち、あらかじめ一方の抗体をプレートに吸着させ、もう一方の抗体をFITC等の蛍光物質、ペルオキシダーゼ、ビオチン等の酵素で標識しておき、抗体吸着プレートに、該ポリペプチドを細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織の抽出物を反応させた後、標識した抗体を反応させ、標識物質に応じた反応を行う方法である。

【0177】(9) 本発明のポリペプチドを特異的に認識する抗体を用いて疫症を診断する方法

ヒト生体材料ならびヒト初代培養細胞での、該ポリペプチドの発現量の変化ならびに発現しているポリペプチドの構造変化を測定することは、将来、疫症を発生する危険性や既に発症した疫症の原因を知る上で有用である。該ポリペプチドの発現量や構造変化を検出して診断する方法としては、上記した、蛍光抗体法、酵素免疫測定法 (ELISA法)、放射性物質標識免疫抗体法 (RIA)、免疫組織染色法や免疫細胞染色法等の免疫組織化学染色法 (AB法、C法、C法)、ウェスタンブロッティング法、ドットブロッティング法、免疫沈降法、サンドイッチELISA法等が挙げられる。

【0178】上記方法による診断に供する検体としては、アレルギー、アトピー、喘息、花粉症、気道過敏、自己免疫疫症、移植片対宿主疫症等の異常な免疫細胞の活性化を伴う疫症、エンドトキシンショック、敗血症、微生物感染、慢性型肝炎、慢性型肝炎、インスリン依存性・非依存性糖尿病、糸球体腎炎、外傷性脳損傷、変性・非変性脳脊髄炎、乾癆、潰瘍、各種脳脊髄炎、うつ病、心不全、炎症性腸炎等の感染や炎症を伴う疫症、パーキンソン病、ハンチン病、各種リンパ腫、成人T細胞白血病、閉経性骨質減少を伴う疫症、慢性腎臓病、慢性腎臓病等の異常な分化増殖を伴う疫症、多臓器不全、全身性炎症反応症候群 (ARDS: adult respiratory distress syndrome) 等、本発明のポリペプチドをコードするDNAの変異が原因となつている疫症の患者より取得した組織、血液、血清、尿、便、唾液等の生体材料を有するDNAのあるいは、該生体材料から取得した細胞ならびに細胞抽出物が用いられる。また、生体材料から取得した

組織を、パラフィンあるいはクリオスタット切片として加増したのを用いることもできる。

【0179】免疫学的に検出する方法としては、マイクロタイプレートを用いるELISA法・蛍光抗体法、ウェスタンブロット法、免疫組織染色法等が挙げられる。免疫学的に検出する方法としては、疫症で本発明のポリペプチドと反応する抗体のうちエпитオープが異なる2種類のモノクローナル抗体を用いたサンドイッチELISA法、FITC等の放射性同位体で標識した本発明のポリペプチドと本発明のポリペプチドを認識する抗体とを用いるラジオイムノアッセイ法等が挙げられる。

【0180】(10) 本発明のDNAを用いたノックアウト非ヒト動物の作製

本発明のDNAを含むしてなる組換えベクターを用い、目的とする非ヒト動物、例えばウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウマ、マウス、ニワトリ等の胚性幹細胞 (embryonic stem cell) において、染色体上の本発明のポリペプチドをコードするDNAを公知の相同組換えの手法 (例えば、Nature, 326, 295 (1987), Cell, 51, 503 (1987) 等) により不活化または任意の配列と置換した遺伝子クローンを作製する (例えば、Nature, 350, 243 (1993))。胚性幹細胞の遺伝子クローンをを用い、動物の受精卵の胚盤 (blastocyst) への注入キメラ法または集合キメラ法等の手法により、胚性幹細胞クローンと正常細胞からなるキメラ動物を調製することができる。このキメラ動物と正常細胞の掛け合わせにより、全身の細胞の染色体上の本発明のポリペプチドをコードするDNAに任意の疫症を有する個体を得ることができ、さらにその個体の掛け合わせにより相同染色体の双方に変異が入ったホモ体の個体を得ることができ、本発明のポリペプチドをコードするDNAの発現が一部または完全に抑制された個体としてノックアウト非ヒト動物を得ることができる。

【0181】また、染色体上の本発明のポリペプチドをコードするDNAの任意の位置へ変異を導入することにより、ノックアウト非ヒト動物を作製することも可能である。例えば染色体上の本発明のポリペプチドをコードするDNAの調節領域中へ塩基を置換、欠失、挿入等させて変異を導入することにより、その産物の活性を改変させることも可能である。また、その発現調節領域への同様な変異を導入することにより、発現の程度、時期、組織特異性等を改変させることも可能である。さらにC末端部、発現部位、発現量等を制御することも可能である。このような例として、脳のある特定の領域で発現されるプロモーターを利用して、その領域のみ目的遺伝子を欠失させた例 (Cell, 87, 1317, (1996)) やCreを発現するアデノウイルスを用いて、目的の時期に、脳部位特異的に目的遺伝子を欠失させた例 (Science, 278, 5355(1997)) が知られている。

【0182】従って、染色体上の本発明のポリペプチド

用した。PCR用プライマーとしては、COL0327 9からの塩基配列情報に基づいた配列番号16および17、COL06772からの塩基配列情報に基づいた配列番号18および19、ADKA01604からの塩基配列情報に基づいた配列番号20および21、ADSU00701からの塩基配列情報に基づいた配列番号22および23に配製の合成DNAを用いた。PCR反応は、ニッポンジェン社製のRecombinant Taq DNA Polymerase (GeneTaq) と添付の10×Gene Taq Universal Bufferおよび2.5 mmol/L dNTP Mixtureを用いて、説明書に従って行った。MJ RESEARCH社製のサーマル・サイクラーを用いて、94℃で30秒間、60℃で1分間、72℃で2分間の反復を26〜30サイクル行った。反応液をアガロースゲル電気泳動法およびエチジウムブロムリッド染色により解析した。

【0195】結果を図1〜4に示す。COL0327 9、COL06772、ADKA01604、ADSU00701の各クローンに認められる本発明のDNAは、各クローン、各配列によって検出されるものの、検出した35個までの配列で検出していた。

【0196】
【発明の効果】本発明によれば、アレルギー、アトピー、喘息、花粉症、気道過敏、自己免疫疾患、移植片対宿主疾患等の異常な免疫細胞の活性化を伴う疾患、エンドトキシンショック、敗血症、微生物感染、慢性肝炎、慢性C型肝炎、インスリン依存性・非依存性糖尿病、糸球体腎炎、外傷性脳損傷、乾癪、潰瘍、各種脳脊髄炎、うつ病、心不全、炎症性腸疾患等の感染や免疫を伴う疾患、パーキンソン病、ホジキン病、各種リンパ腫、成人T細胞白血病、慢性髄膜炎等の異常な免疫細胞を伴う疾患、慢性関節リウマチ、変形性関節炎等の異常な線維芽細胞や滑膜組織の活性化を伴う疾患、エイズ等のウイルス性疾患、出血性脳疾患の神経細胞の障害に基づく疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病等の神経

SEQUENCE LISTING
<11> KYOA HAKKO KOTO CO., LTD.
<12> Novel polypeptide
<13> H12-0641J5
<14>
<141>
<160> 21
<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1
<211> 780
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1
Met Ala Ser Ala Glu Leu Glu Gly Tyr Glu Lys Leu Ala Glu Glu
1 5
10 15

【0199】

細胞の障害に基づく疾患、動脈硬化、呼吸器等の平滑筋細胞の異常な分化増殖を伴う疾患、多臓器不全、全身性炎症反応症候群 (SIRS: systemic inflammatory response syndrome)、成人呼吸器症候群 (ARDS: adult respiratory distress syndrome) 等の治療薬の探索、開症に有用なポリペプチド、酸ポリペプチドをコードするDNA、酸DNAのアンチセンスDNA/RNA、酸DNAを用いた遺伝子治療、酸ポリペプチドを認識する抗体、酸ポリペプチドの活性上昇変体、酸ポリペプチドのドミナントネガティブ変体、およびこれらの利用法を提供することができる。

【0197】
【配列番号1〜人工配列の説明：合成DNA (オリゴヌクレオチド)】
配列番号11〜人工配列の説明：合成DNA (オリゴヌクレオチド) (配列番号11〜人工配列の説明)
配列番号12〜人工配列の説明：合成DNA (オリゴヌクレオチド) (配列番号12〜人工配列の説明)
配列番号13〜人工配列の説明：合成DNA (オリゴヌクレオチド) (配列番号13〜人工配列の説明)
配列番号14〜人工配列の説明：合成DNA (オリゴヌクレオチド) (配列番号14〜人工配列の説明)
配列番号15〜人工配列の説明：合成DNA (オリゴヌクレオチド) (配列番号15〜人工配列の説明)
配列番号16〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号16〜人工配列の説明)
配列番号17〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号17〜人工配列の説明)
配列番号18〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号18〜人工配列の説明)
配列番号19〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号19〜人工配列の説明)
配列番号20〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号20〜人工配列の説明)
配列番号21〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号21〜人工配列の説明)
配列番号22〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号22〜人工配列の説明)
配列番号23〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号23〜人工配列の説明)
【0198】
【配列番号1〜人工配列の説明：合成DNA (オリゴヌクレオチド)】
配列番号11〜人工配列の説明：合成DNA (オリゴヌクレオチド) (配列番号11〜人工配列の説明)
配列番号12〜人工配列の説明：合成DNA (オリゴヌクレオチド) (配列番号12〜人工配列の説明)
配列番号13〜人工配列の説明：合成DNA (オリゴヌクレオチド) (配列番号13〜人工配列の説明)
配列番号14〜人工配列の説明：合成DNA (オリゴヌクレオチド) (配列番号14〜人工配列の説明)
配列番号15〜人工配列の説明：合成DNA (オリゴヌクレオチド) (配列番号15〜人工配列の説明)
配列番号16〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号16〜人工配列の説明)
配列番号17〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号17〜人工配列の説明)
配列番号18〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号18〜人工配列の説明)
配列番号19〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号19〜人工配列の説明)
配列番号20〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号20〜人工配列の説明)
配列番号21〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号21〜人工配列の説明)
配列番号22〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号22〜人工配列の説明)
配列番号23〜人工配列の説明：合成DNA (組織発現因子) (配列番号23〜人工配列の説明)
【0199】

Tyr Ser Lys Leu Arg Ala Glu Asn Glu Val Leu Lys Lys Gly Val Val
20 25 30
Asp Glu Glu Ala Asn Ser Ala Leu Lys Glu Glu Lys Met Lys
35 40 45
Asp Glu Ser Leu Arg Lys Leu Glu Glu Met Asp Ser Leu Thr Phe
50 55 60
Arg Asn Leu Glu Leu Ala Lys Arg Val Glu Leu Leu Asp Glu Leu
65 70 75 80
Ala Leu Ser Glu Pro Arg Gly Lys Asn Lys Lys Ser Gly Glu Ser
85 90 95
Ser Ser Glu Leu Ser Glu Glu Glu Lys Ser Val Phe Asp Glu Asp Leu
100 105 110
Glu Lys Lys Ile Glu Glu Asn Glu Arg Leu His Ile Glu Phe Glu
115 120 125
Ala Asp Glu Glu His Lys Val Glu Glu Leu Arg Ser Arg Leu
130 135 140
Ala Thr Leu Glu Thr Glu Ala Glu His Glu Ala Val Asp Gly
145 150 155 160
Leu Thr Arg Lys Tyr Met Glu Thr Ile Glu Lys Leu Asn Asp Lys
165 170 175
Ala Lys Leu Glu Val Lys Ser Glu Thr Leu Glu Lys Glu Ala Lys Glu
180 185 190
Cys Arg Leu Arg Thr Glu Glu Glu Glu Lys Thr Leu His
195 200 205
Glu Asp Leu Ser Gly Arg Leu Glu Glu Ser Leu Ser Ile Ile Asn Glu
210 215 220
Lys Val Pro Phe Asn Asp Thr Lys Tyr Ser Glu Tyr Asn Ala Leu Asn
225 230 235 240
Val Pro Leu His Asn Arg Arg His Glu Lys Met Arg Asp Ile Ala
245 250 255
Gly Glu Ala Leu Ala Phe Val Glu Asp Val Thr Ala Leu Leu Asn
260 265 270
Phe His Thr Tyr Thr Glu Glu Arg Ile Glu Ile Phe Pro Val Asp Ser
275 280 285
Ala Ile Asp Thr Ile Ser Pro Leu Asn Glu Lys Phe Ser Glu Tyr Leu
290 295 300
His Glu Asn Ala Ser Tyr Val Arg Pro Leu Glu Gly Met Leu His
305 310 315 320
Leu Phe Glu Ser Ile Thr Glu Asp Thr Val Thr Val Leu Glu Thr Thr
325 330 335
Val Lys Leu Lys Thr Phe Ser Glu His Leu Thr Ser Tyr Ile Cys Phe
340 345 350
Leu Arg Lys Ile Leu Pro Tyr Glu Lys Ser Leu Glu Glu Cys
355 360 365
Glu Ser Ser Leu Cys Thr Ser Ala Leu Arg Ala Asn Leu Glu Leu
370 375 380
Ser Glu Asp Met Lys Lys Met Thr Ala Val Phe Glu Lys Leu Glu Thr
385 390 395 400

130 135 140
Phe Ile Glu Ala His Leu Cys Leu Asn Asn Ser Asp His Asp Arg Leu
145 150 155
His Thr Leu Val Thr Glu His Cys Phe Pro Asp Met Thr Trp Asp Ile
165 170 175
Lys Tyr Lys Thr Val Arg Trp Ser Phe Val Glu Ser Leu Glu Pro Ser
180 185 190
His Val Val Glu Val Arg Cys Ser Ser Met Asn Glu Gly Asn Val
195 200 205
Tyr Gly Gln Ile Thr Val Arg Met His Thr Arg Gln Thr Leu Ala Ile
210 215 220
Tyr Asp Arg Phe Gly Arg Leu Met Tyr Gly Gln Glu Asp Val Pro Lys
225 230 235
Asp Val Leu Glu Tyr Val Val Phe Glu Lys Gln Leu Thr Asn Pro Tyr
245 250 255
Gly Ser Trp Arg Met His Thr Lys Ile Val Pro Pro Trp Ala Pro Pro
260 265 270
Lys Gln Pro Ile Leu Lys Thr Val Met Ile Pro Gly Pro Gln Leu Lys
275 280 285
Pro Glu Glu Glu Tyr Glu Glu Ala Gln Gly Glu Ala Gln Lys Pro Gln
290 295 300
Leu Ala
305

【0202】

<210> 4
<211> 281
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 4
Met Lys Pro Arg Lys Ala Glu Pro His Ser Phe Arg Glu Lys Val Phe
1 5 10 15
Arg Lys Lys Pro Pro Val Cys Ala Val Cys Lys Val Thr Ile Asp Gly
20 25 30
Thr Gly Val Ser Cys Arg Val Cys Lys Val Ala Thr His Arg Lys Cys
35 40 45
Glu Ala Lys Val Thr Ser Ala Cys Gln Ala Leu Pro Pro Val Glu Leu
50 55 60
Arg Arg Asn Thr Ala Pro Val Arg Arg Ile Glu His Leu Gly Ser Thr
65 70 75 80
Lys Ser Leu Asn His Ser Lys Gln Arg Ser Thr Leu Pro Arg Ser Phe
85 90 95
Ser Leu Asp Pro Leu Met Glu Arg Arg Trp Asp Leu Asp Leu Thr Tyr
100 105 110
Val Thr Glu Arg Ile Leu Ala Ala Phe Pro Ala Arg Pro Asp Glu
115 120 125
Gln Arg His Arg Gly His Leu Arg Glu Leu Ala His Val Leu Gln Ser
130 135 140
Lys His Arg Asp Lys Tyr Leu Leu Phe Asn Leu Ser Glu Lys Arg His

145 150 155 160
Asp Leu Thr Arg Leu Asn Pro Lys Val Gln Asp Phe Gly Trp Pro Glu
165 170 175
Leu His Ala Pro Pro Leu Asp Lys Leu Cys Ser Ile Cys Lys Ala Met
180 185 190
Glu Thr Trp Leu Ser Ala Asp Pro Gln His Val Val Leu Tyr Cys
195 200 205
Lys Val Gly Gln Asp Leu Gly Phe Pro Gly Ala Trp Arg Phe Gln Val
210 215 220
Ser Leu Glu Leu Pro Asp Pro His Pro Cys Leu Ser Val Cys Gln Gly
225 230 235 240
Asn Lys Gly Lys Leu Gly Val Ile Val Ser Ala Tyr Met His Tyr Ser
245 250 255
Lys Ile Ser Ala Gly
260

【0203】

<210> 5
<211> 615
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 5
Met Glu Thr Ile Glu Lys Leu Gln Asn Asp Lys Ala Lys Leu Glu Val
1 5 10 15
Lys Ser Gln Thr Leu Glu Lys Glu Ala Lys Glu Cys Arg Leu Arg Thr
20 25 30
Glu Glu Cys Gln Leu Gln Leu Lys Thr Leu His Glu Asp Leu Ser Gly
35 40 45
Arg Leu Glu Glu Ser Leu Ser Ile Ile Asn Glu Lys Val Pro Phe Asn
50 55 60
Asp Thr Lys Tyr Ser Arg Tyr Asn Ala Leu Asn Val Pro Leu His Asn
65 70 75 80
Arg Arg His Gln Leu Lys Met Arg Asp Ile Ala Gly Gln Ala Leu Ala
85 90 95
Phe Val Gln Asp Leu Val Thr Ala Leu Leu Asn Phe His Thr Tyr Thr
100 105 110
Glu Gln Arg Ile Gln Ile Phe Pro Val Asp Ser Ala Ile Asp Thr Ile
115 120 125
Ser Pro Leu Asn Gln Lys Phe Ser Gln Tyr Leu His Glu Asn Ala Ser
130 135 140
Tyr Val Arg Pro Leu Glu Gly Met Leu His Leu Phe Glu Ser Ile
145 150 155 160
Thr Glu Asp Thr Val Thr Val Leu Glu Thr Thr Val Lys Leu Lys Thr
165 170 175
Phe Ser Glu His Leu Ser Tyr Ile Cys Phe Leu Arg Lys Ile Leu
180 185 190
Pro Tyr Gln Leu Lys Ser Leu Glu Glu Cys Glu Ser Ser Leu Cys
195 200 205
Thr Ser Ala Leu Arg Ala Arg Asn Leu Glu Leu Ser Gln Asp Met Lys
210 215 220

66

68

70

(35)

(36)

97

Lys Met Thr Ala Val Phe Glu Lys Leu Glu Thr Tyr Ile Ala Leu Leu
225 230 235 240
Ala Leu Pro Ser Thr Glu Pro Asp Gly Leu Leu Arg Thr Asn Tyr Ser
245 250 255
Ser Val Leu Thr Asn Val Gly Ala Ala His Gly Phe His Asp Val
260 265 270
Met Lys Asp Ile Ser Lys His Tyr Ser Glu Lys Ala Ala Ile Glu His
275 280 285
Glu Leu Pro Thr Ala Thr Glu Lys Leu Ile Thr Thr Asn Asp Cys Ile
290 295 300
Leu Ser Ser Val Val Ala Ser Thr Asn Gly Ala Gly Lys Ile Ala Ser
305 310 315 320
Phe Phe Ser Asn Asn Leu Asp Tyr Phe Ile Ala Ser Leu Ser Tyr Gly
325 330 335
Pro Lys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Ser Pro Leu Ser Ala Glu Cys Met
340 345 350
Leu Glu Tyr Lys Lys Ala Ala Tyr Met Lys Ser Leu Arg Lys
355 360 365
Pro Leu Leu Glu Ser Val Pro Tyr Glu Glu Ala Leu Ala Asn Arg Arg
370 375 380
Ile Leu Leu Ser Ser Thr Glu Ser Arg Glu Gly Leu Ala Glu Val
385 390 395 400
Glu Glu Ser Leu Glu Lys Ile Ser Lys Leu Glu Glu Lys Glu His
405 410 415
Trp Met Leu Glu Ala Glu Leu Ala Lys Ile Lys Leu Glu Lys Glu Asn
420 425 430
Glu Arg Ile Ala Asp Lys Leu Lys Asn Thr Gly Ser Ala Glu Leu Val
435 440 445
Gly Leu Ala Glu Glu Asn Ala Val Ser Asn Thr Ala Gly Glu Asp
450 455 460
Glu Ala Thr Ala Lys Ala Val Leu Glu Pro Ile Glu Ser Thr Ser Leu
465 470 475 480
Ile Gly Thr Leu Thr Arg Thr Ser Asp Ser Glu Val Pro Asp Val Glu
485 490 495
Ser Arg Glu Asp Leu Ile Lys Asn Arg Tyr Met Ala Arg Ile Val Glu
500 505 510
Leu Thr Ser Glu Leu Glu Leu Ala Asp Ser Lys Ser Val His Phe Tyr
515 520 525
Ala Glu Cys Arg Ala Leu Ser Lys Arg Leu Ala Glu Lys Ser
530 535 540
Lys Glu Ala Leu Thr Glu Glu Met Lys Leu Ala Ser Glu Asn Ile Ser
545 550 555 560
Arg Leu Asp Glu Leu Thr Thr Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Asp Glu
565 570 575
Leu Ser Met Met Asp His Leu Cys Ser Met Asn Glu Thr Leu Ser
580 585 590
Lys Glu Arg Glu Glu Ile Asp Thr Leu Lys Met Ser Ser Lys Glu Asn
595 600 605
Ser Lys Lys Asn Lys Ser Arg

[0204]

aa ggggggga gggggggcgg cggggggcgg gggggggcgt gggggg gccca agcaggcaga 60
tactgctgga cccgttcccg gggggcggtc tgggtttggg gggggggagc aggcggggcc 120
ggcggggggg cctggccgtg acgggggggg gggggggc atg gcc tgg gct ggg tgg 175
Met Ala Ser Ala Glu Leu
1
5
cgg ggg aag tac cag aag cgg gct cag ggg tac tgg aag ctt cgg gct 223
Glu Gly Lys Tyr Glu Lys Leu Ala Glu Glu Tyr Ser Lys Leu Arg Ala
10 15 20
cag aat cag gtt ctt aaa aag ggt gtt ggg gct gaa caa gaa aat tct 271
Glu Asn Glu Val Leu Lys Lys Gly Val Val Asp Glu Glu Ala Asn Ser
25 30 35
gaa gct tta aag ggg caa ctt aaa atg aag gat cag tca tgg aga aaa 319
Ala Ala Leu Lys Glu Glu Lys Met Lys Asp Glu Ser Leu Arg Lys
40 45 50
cta caa cag gaa atg gac agt tgg aca ttt cga aat ctt cag ctt gcc 367
Leu Glu Glu Glu Met Asp Ser Leu Thr Phe Arg Asn Leu Glu Leu Ala
55 60 65 70
aag aag gta gaa cta ctt caa gat gaa cta gct cta agt gaa cca cga 415
Lys Arg Val Glu Leu Leu Glu Asp Glu Leu Ala Leu Ser Glu Pro Arg
75 80 85
ggc aag aaa aac aag aaa agt gga gaa tct tct cag tgg agt caa 463
Gly Lys Lys Asn Lys Lys Ser Gly Glu Ser Ser Ser Glu Leu Ser Glu
90 95 100
ggg cag aag agt gtc ttt gat gaa gat ctt caa aag aag ata gaa gaa 511
Glu Glu Lys Ser Val Phe Asp Glu Asp Leu Glu Lys Lys Ile Glu Glu
105 110 115
aat gaa cgg tgg cat ata caa ttt ttt gaa gct gat ggg cag cac aag 559
Asn Glu Arg Leu His Ile Glu Phe Phe Glu Ala Asp Glu Glu His Lys
120 125 130
cat ggg gaa gaa ggg ctt aag agt cga ctt gcc act ctt ggg aca gaa 607
His Val Glu Ala Glu Leu Arg Ser Arg Leu Ala Thr Leu Glu Thr Glu
135 140 145 150
gaa gcc cag cac caa gct ggg gtt gac ggt ctc acc cgg aag tac atg 655
Ala Ala Glu His Glu Ala Val Asp Gly Leu Thr Arg Lys Tyr Met
155 160 165
gaa acc att ggg aag ctt gac aac gac aag gct aaa cta gaa ggg aag 703
Glu Thr Ile Glu Lys Leu Glu Asn Asp Lys Ala Lys Leu Glu Val Lys
170 175 180
tct cag act cta gaa aag gaa ggg aag gaa tgt cga ctt cga aag gaa 751

71

72

74

Ser Gln Thr Thr Leu Glu Lys Glu Ala Lys Glu Cys Arg Leu Arg Thr Glu
185 190 195
gaa tgt caa tta cag tta aag act ctt cat gaa gat ttt tca agt aga
Glu Cys Gln Leu Leu Lys Thr Leu His Glu Asp Leu Ser Gly Arg
200 205 210
tta gaa gaa tcc tta tta atc atc aac aac gaa gaa gaa cct ttt aat gat
Leu Glu Glu Ser Leu Ser Ile Ile Asn Glu Lys Val Pro Phe Asn Asp
215 220 225 230
aca aaa tat agt cag tac aac gct cag aac gtt cca ctc aac aac agt
Thr Lys Tyr Ser Gln Tyr Asn Ala Leu Asn Val Pro Leu His Asn Arg
235 240 245
aga cac cag cag aag atg cga gat att gct agt cag cag cag cag gct ttt
Arg His Gln Leu Lys Met Arg Asp Ile Ala Gly Gln Ala Leu Ala Phe
250 255 260
glt cag gat ctt gtt agt gct ctt cta aac ttt cat acc tac aca gaa
Val Gln Asp Leu Val Thr Ala Leu Leu Asn Phe His Thr Tyr Thr Glu
265 270 275
cag agt att caa att ttt ctt gtt gat tct gct att gac act ata tct
Gln Arg Ile Gln Ile Phe Pro Val Asp Ser Ala Ile Asp Thr Ile Ser
280 285 290
cca ttt aat cag aag ttc tca caa tac ctt cat gaa aat ggt tcc tat
Pro Leu Asn Gln Lys Phe Ser Gln Tyr Leu His Glu Asn Ala Ser Tyr
295 300 305
gtc cgc cct ctt ggt gaa gaa atg ctt cat tta ttt gaa agt atc act
Val Arg Pro Leu Glu Glu Gly Met Leu His Leu Phe Glu Ser Ile Thr
310 315 320 325
gag gat agt gtt gtt ggt gaa act gtt gaa ttt gaa aat act ttt
Glu Asp Thr Val Thr Val Leu Glu Thr Thr Val Lys Leu Lys Thr Phe
330 335 340
tca gaa cnc tta acc tcc tta tta ttt ttt ctt agt aag att ctt ccc
Ser Glu His Leu Thr Ser Tyr Ile Cys Phe Leu Arg Lys Ile Leu Pro
345 350 355
tat cag tta aat agt tta gaa gaa gaa tgt gaa tcc tcc ttt tgc aca
Tyr Gln Lys Ser Leu Glu Glu Glu Cys Glu Ser Ser Leu Cys Thr
360 365 370
tct ggt tta aga gct agt aat cta gag ctt tcc cag gac atg aac aac
Ser Ala Leu Arg Ala Arg Asn Leu Glu Leu Ser Gln Asp Met Lys Lys
375 380 385
atg aca gct gtt ttt ggt aag ctt cag act tac ata gct ctt ctt gct
Met Thr Ala Val Phe Glu Lys Leu Gln Thr Tyr Ile Ala Leu Leu Ala
395 400 405
ttg cca agt aca gaa cca gat aga ctc ctt cgg aca aac tac agt tct
Leu Pro Ser Thr Glu Pro Asp Gly Leu Leu Arg Thr Asn Tyr Ser
410 415 420
gtg tta aca aat gtt ggt gct ctt ctt cat gaa ttt cat gac gtt atg
Val Leu Thr Asn Val Gly Ala Ala Leu His Gly Phe His Asp Val Met
425 430 435
aah gat att tcc aac cat tat agt cna aac gct gaa ata gaa cat gaa
Lys Asp Ile Ser Lys His Tyr Ser Gln Lys Ala Ala Ile Glu His Glu
1519

440 445 450
ctt cca aca gaa aca aag cttg ata aca act aat gac tgt atc cttg
Leu Pro Thr Ala Thr Gln Lys Leu Ile Thr Thr Asn Asp Cys Ile Leu
455 460 465 470
tca tta gtt gaa tta aca aat gaa gaa aag att gaa tcc ttc
Ser Ser Val Val Ala Leu Thr Asn Gly Ala Gly Lys Ile Ala Ser Phe
475 480 485
ttc agc aac aat ttg gac tac ttc att gct tca cttg agc tat gaa cct
Phe Ser Asn Asn Leu Asp Tyr Phe Ile Ala Ser Leu Ser Tyr Gly Pro
490 495 500
aag gaa ggt agt gaa ttc att agt cct ctt tca gct gaa agc atg cta
Lys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Ser Pro Leu Ser Ala Glu Cys Met Leu
505 510 515
cag tac aag aac aac gct gct gct tat atg aag tct ttg aag aac ccc
Gln Tyr Lys Lys Ala Ala Tyr Met Lys Ser Leu Arg Lys Pro
520 525 530
ctt ttg ggt tct gtt cct tat gaa gaa cttg gaa aac cgc cgc atc
Leu Leu Glu Ser Val Pro Tyr Glu Ala Leu Ala Asn Arg Arg Ile
535 540 545 550
ctt ctc agc tct act gaa agt cga gaa ggt ctt gaa cag caa gtt caa
Leu Leu Ser Ser Thr Glu Ser Arg Glu Gly Leu Ala Gln Gln Val Gln
555 560 565
cag agt ttg gaa aag att tct aca cttg ggt cag gaa aac gaa cat tgg
Gln Ser Leu Glu Lys Ile Ser Lys Leu Glu Gln Glu Lys Glu His Trp
570 575 580
atg ttg gaa gaa caa tta gcc aac atc aag cta gaa gaa aac aac cag
Met Leu Glu Ala Gln Leu Ala Lys Ile Lys Leu Glu Lys Glu Asn Gln
585 590 595
cga att gaa gat aag cttg aag aat aca ggt agt gct cttg gtt gtt
Arg Ile Ala Asp Lys Leu Lys Asn Thr Gly Ser Ala Gln Leu Val Gly
600 605 610
ctg gcc cag gaa aat gct gtt gtt tca aat act gct ggc cag gat gaa
Leu Ala Gln Glu Asn Ala Ala Val Ser Asn Thr Ala Gly Gln Asp Glu
615 620 625 630
gcc aca gct aag gct gtt ttt ggt ccc att cag agc aac agt cta att
Ala Thr Ala Lys Ala Val Leu Glu Pro Ile Gln Ser Thr Ser Leu Ile
635 640 645
ggt act tta acc agt aca tct gaa agt ggt gtt cca gat gtt gaa tct
Gly Thr Leu Thr Arg Thr Ser Asp Ser Glu Val Pro Asp Val Glu Ser
650 655 660
cgt gaa gaa tta att aac aat cac tac atg gaa agt ata gtt gaa ctt
Arg Glu Asp Leu Ile Lys Asn His Tyr Met Ala Arg Ile Val Glu Leu
665 670 675
aag tct cag ttg cag cttg gct gct gac agt aag tca gtt cat ttt tct gcc
Thr Ser Gln Leu Gln Leu Ala Asp Ser Lys Ser Val His Phe Tyr Ala
680 685 690
ggt tgc cga gaa ctt tct aac ago cttg gcc ttg gct gaa aag tct aag
Glu Cys Arg Ala Leu Ser Arg Leu Leu Ala Glu Lys Ser Lys
695 700 705 710

gaa gen ttg aca gaa atg aac att gcc agt cag aac atc agc aga 2335
 Glu Ala Thr Glu Glu Met Lys Leu Ala Ser Gln Asn Ile Ser Arg
 715 720 725
 ctt cag gat gag ctg aca act acc aag aag agt tac gag gat cag tta 2383
 Leu Gln Asp Glu Leu Thr Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Asp Gln Leu
 730 735 740
 agt atg atg agt gag cac ctg tgc agc atg aat gag aca tta tct aaa 2431
 Ser Met Met Ser Asp His Leu Cys Ser Met Asn Glu Thr Leu Ser Lys
 745 750 755
 cng aga gaa gag att gac aca cta aag atg tcc agt aag agg aat tct 2479
 Gln Arg Glu Glu Ile Asp Thr Leu Lys Met Ser Lys Gly Asn Ser
 760 765 770
 aaa aag aac aag agt cga tagtttggaa atagcttggt ggcgactgt 2527
 Lys Lys Asn Lys Ser Arg
 775 780
 ctttcacgac ctgtctcgc tgcacagac gcacgggctg agaccagtc catgttgtgt 2587
 gctcttggga agctaaagta ttgtggacc tagtaacta gtcagtgtg gnaaggcct 2647
 tgaattatt aaacataat tgaacaggt gaggcaata cagaagtga tgcggcagt 2707
 aaalgnaaa caatacgtat gtaagata ttgttggttt ccttatgtg tttttactgt 2767
 gscattttt aaatttggt ttatttcng taigtgaaga caaatatttt gtaacttcc 2827
 aaacatatt atalgtnat cgtattgta tctatggat agatatagt tctggnaaa 2887
 aaagctta atgtcnaac tgcattact tcttatata gtgnaagca ttctcagat 2947
 tctttttaa agatttgc alatttct cctctctct cctctctct cctctctct 3007
 cctctctct tctcttgg gggagggggg cctcccaac ttacagctt gtgggtttag 3067
 tatcattat ctgcacttt tgcatacctg tgcagagta atagctaaag gaagttaag 3127
 tcaataatt cataactta tcaaaaaa aaaaaaaaa a 3168

< 210> 7

<211> 1740

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (49)...(507)

<400> 7

atacaggcn ttgattgac caatttaagt cacagtgagg cagttgca atg ctg aaa 57
 Met Leu Lys
 1

gcc agt gcc gcc tcc cct gcc gtt gcc ctt aaa gca ctt gag gtc cng 105
 Ala Ser Ala Ala Ser Pro Ala Val Ala Leu Lys Ala Leu Glu Val Gln
 5 10 15

att gtt ggg ggg gcc act cng aac gcc ggg ggg cag cag agt act ttc 153
 Ile Val Glu Glu Ala Thr Asn Ala Glu Glu Gln Pro Ser Thr Phe
 20 25 30 35

agc gaa aat gag tat gcc gcc agt tgg tcc cca tca tgg gtc atg tgg 201
 Ser Glu Asn Glu Tyr Asp Ala Ser Trp Pro Ser Trp Val Met Trp
 40 45 50

ctt ggg ctt gcc agc aca ctt cat agc tgc cac gat ata gtt tta cga 249

Leu Gly Leu Pro Ser Thr Leu His Ser Cys His Asp Ile Val Leu Arg 65
 55 60
 aga agt tac ttg gga agt tgg ggc ttt agt atc gtt ggt gga tat gaa 297
 Arg Ser Tyr Leu Gly Ser Trp Gly Phe Ser Ile Val Gly Gly Tyr Glu
 70 75 80
 gag aac cac aac aat cag cct ttt ttc att aaa act att gtc ttg gga 345
 Glu Asn His Thr Asn Gln Pro Phe Phe Ile Lys Thr Ile Val Leu Gly
 85 90 95
 act cct gcc tat tat gat gga aga tta aag tgt ggt gac atg att gtc 393
 Thr Pro Ala Tyr Tyr Asp Gly Arg Leu Lys Cys Gly Asp Met Ile Val
 100 105 110 115
 gcc gta aat ggg ctg tca acc gtc ggc atg agc cac tct gaa cta gtt 441
 Ala Val Asn Gly Leu Ser Thr Val Gly Met Ser His Ser Ala Leu Val
 120 125 130
 ccc atg ttg aag gag cag agg aac aaa gtc act ctg acc gtt att tgt 489
 Pro Met Leu Lys Glu Gln Arg Asn Lys Val Thr Leu Thr Val Ile Cys
 135 140 145
 tgg cct ggc agc ctt gla t agattttgg aaattggttt caattctgc 537
 Trp Pro Gly Ser Leu Val
 150
 atctctcttt tttagatttt tgaagaaaa ccttttgtt tcatgttgt tggggttag 597
 ggcgtctga cactgtggt atacacggg ccaaaccca ctaagtatgt cgttttgt 657
 ttaattaat ggtttcttaa gtaagtaca ttcttttag cttagaaca gttctcact 717
 aaactttg agtttaatt ttgaattc agactagtgt gtaaaagt taactatgt 777
 aatggcaaa gctcaacca acgtgccc agatggagta aagacctct ggtgggtct 837
 tgtttagt aactgaata tagaaagat tcatatccc ttaggctga tgcagcaaa 897
 gcagtaaca acagtgta ctgcactgt tcatcaaat accatgaat aatacttt 957
 aaatttgt gataactgt cccatttt tttagaact agtccagc ctgggtgag 1017
 ggcagacc ctgtctaaa aaaaaaaa aaagactt gttcttca tatacag 1077
 ccccaaac ccaacagaa ctcttgtt gcttaaga ggaagcagt cgttctaaa 1137
 gctggtaga agatggcca gtggacccc tgaagaaan taigtctg tctgttgtt 1197
 gcttaacca gagaattta agggcaatt tgaagatg taattttg taigtgtgt 1257
 aactatga tttagcag cgtcaacca cttagcagt ctcttcgc ctctctctc 1317
 agtactgt taactatct aatttttat tttagaaag atgtctctt tacaigtgt 1377
 atgtatgt ctgtctataa gatacaat tcaigaaa gttcagta tgcacagt 1437
 ttgttttt ttcaactct ccaacaggt aaccttttt gtaactga tgcattcca 1497
 ggtttctct acicaaataa ttaaaagc aaattcttt ttttaaaaa ttctctct 1557
 gtttctate tgaanagtg catactaca cacagctttt aaacattta taactttgt 1617
 tttttgttt ttttaagc ggcgtctggc tctgtccc aggttgagt ggcagagt 1677
 cgtgcactg cactcagcc tgggtcag agcagctc tgggtcaaa aaaaaaaa 1737
 aaa 1740

<210> 8

<211> 1574

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

[0206]

[0205]

19
 <222> (22) .. (939)
 <400> 8
 ggcggccttt ggcggacaaa g atg gaa gcc ccc ata cct caa ggg ttc tct 51
 Met Ala Ala Pro Ile Pro Gln Gly Phe Ser 10
 1
 5
 tgt tta tgg tgg ttt tgg tgg ttt cgg tgg cca gtt cgg ggg 99
 Cys Leu Ser Arg Phe Leu Gly Trp Phe Arg Gln Pro Val Leu Val 25
 15
 20
 act cag tcc gaa gtt gtt cca gta aga act aaa aaa cgt ttc aca 147
 Thr Gln Ser Ala Ala Ile Val Pro Val Arg Thr Lys Arg Phe Thr 40
 30
 35
 cct cct att tat cca cct aaa ttt aaa gaa aag ggg ttt atg caa 195
 Pro Pro Ile Tyr Gln Pro Lys Phe Lys Thr Gln Lys Gln Phe Met Gln 45
 50
 55
 cat gcc cgg aaa gaa gga tgg gtt att cct cca gaa aaa tgg gac cgt 243
 His Ala Arg Lys Ala Gly Leu Val Ile Pro Pro Gln Lys Ser Asp Arg 70
 60
 65
 tcc ata cat ctg gcc tgt aca ggt ata ttt ggt gcc tat gtt cct 291
 Ser Ile His Leu Ala Cys Thr Ala Gly Ile Phe Asp Ala Tyr Val Pro 85
 75
 80
 85
 cct gng ggt gat gca cgc ata tca tct ctt tca aag gng gng ctg ata 339
 Pro Gln Gly Asp Ala Arg Ile Ser Ser Leu Ser Lys Gln Gly Leu Ile 95
 100
 105
 gng aga act gaa cga atg aag aag act atg gaa tca caa gtg tca atc 387
 Gln Arg Thr Gln Arg Met Lys Lys Thr Met Ala Ser Gln Val Ser Ile 110
 115
 120
 cgg agg ata aaa gaa tat gat gcc aac ttt aaa ata aag gac ttc cct 435
 Arg Arg Ile Lys Asp Tyr Asp Ala Asn Phe Lys Ile Lys Asp Phe Pro 125
 130
 135
 gga aat gct aag gat atc ttt att gaa gct caa ctt tgt cta aat aac 483
 Gly Lys Ala Lys Asp Ile Phe Ile Gln Ala His Leu Cys Leu Asn Asn 140
 145
 150
 tca gac cat gac cga ctt cat acc tgg gta act gaa caa cct ttt cca 531
 Ser Asp His Asp Arg Leu His Thr Leu Val Thr Gln His Cys Phe Pro 155
 160
 165
 gac atg act tgg gac atc aaa tat aag acc gtc cgc tgg agc ttt gtg 579
 Asp Met Thr Trp Asp Ile Lys Tyr Lys Thr Val Arg Trp Ser Phe Val 175
 180
 185
 gaa tct tta gng ccc tct cat gtt gtt caa gtt cgc tgt tca ag t atg 627
 Gln Ser Leu Gln Pro Ser His Val Val Gln Val Arg Cys Ser Ser Met 190
 195
 200
 atg aac cag ggc aac gtg tnc ggc cag atc acc gta cgc atg caa acc 675
 Met Asn Gln Gly Asn Val Tyr Gly Gln Ile Thr Val Arg Met His Thr 205
 210
 215
 cgg cag act ctg cgc atc tat gac cgg ttt ggc cgg tgg atg tat gga 723
 Arg Gln Thr Leu Ala Ile Tyr Asp Arg Phe Gly Arg Leu Met Tyr Gly 220
 225
 230
 cag gaa gat gta ccc aag gat gtc ctg gng tat gtt gta ttc gaa aag 771

81
 Gln Gln Asp Val Pro Lys Asp Val Leu Gln Tyr Val Val Phe Gln Lys 82
 235
 240
 245
 cag ttg aca aac ccc tat gga agc tgg aga atg cat acc aag atc gtt 819
 Gln Leu Thr Asn Pro Tyr Gly Ser Trp Arg Met His Thr Lys Ile Val 255
 260
 265
 ccc caa tgg gaa ccc cct aag cag ccc atc ctt aag aag gtg atg atc 867
 Pro Pro Trp Ala Pro Pro Lys Gln Pro Ile Leu Lys Thr Val Met Ile 270
 275
 280
 cct ggc cct cag ctg aaa cca gaa gaa gaa tat gaa gaa gaa caa gga 915
 Pro Gly Pro Gln Leu Lys Pro Gln Gln Tyr Gln Gln Ala Gln Gln 285
 290
 295
 gng gcc cag aag cct cag cta gcc tga gacaaa atgaacttct agggtagc 969
 Gln Ala Gln Lys Pro Gln Leu Ala 300
 305
 ctgggtgag aggtctgag agctttgaa gtctccatt cctctcagc tataaaga 1029
 actaccitg ttctctcca tctgctong gtctttcag cagtcctac atcagcacc 1089
 atgacttgg actggccct agcggggc aggtataca tggcatgga cactcttct 1149
 tttaaatit taigtctagc ttctgagct agatgaaga cagtaigtit cagagacat 1209
 tggatatong tttttccac agcggggact gtagagaca accagcaga tctctttgt 1289
 atcacaagg caggatcag agttgaaat gnaatigt cagggtgtt gnaatitit 1329
 ggtggttct gcaatttcc cctgttong gctgggcatg gacagcct cagatggcag 1389
 aagtggaaga tgaactact tggtagcgt gtgactttta ggaatgag actgggag 1449
 aatantagt gttataaga catttaaggg gccccttttc atatacag tcaatgaa 1509
 atcagcattt gactttatg gaaatatata atgcaaga antatttta aaaaaaaa 1569
 aaaaa 1574
 <210> 9
 <211> 1368
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> CDS
 <222> (55) .. (837)
 <400> 9
 agctctagg cctgggaca gctgtgagg aaggagaca gacccagg agcc atg 57
 Met
 1
 aag cct agg aaa gct gag cct cat agc ttc cgg gag aag gtt ttc cgg 105
 Lys Pro Arg Lys Ala Gln Pro His Ser Phe Arg Gln Lys Val Phe Arg 10
 15
 aag aaa cct cca gtc tgt gca gta tgt aag gtg acc atc gat ggg aca 153
 Lys Lys Pro Pro Val Cys Ala Val Cys Lys Val Thr Ile Asp Gly Thr 20
 25
 30
 ggc gtt tgg tgc aga gtc tgc aag gtg ggc agc caa aga aaa tgc gaa 201
 Gly Val Ser Cys Arg Val Cys Lys Val Ala Thr His Arg Lys Cys Gln 35
 40
 45
 gca aag gtg act tca gcc tgt cag gcc ttg cct ccc gtg gng tgg cgg 249
 Ala Lys Val Thr Ser Ala Cys Gln Ala Leu Pro Pro Val Gln Leu Arg 50
 55
 60
 65

[0 2 0 7]

84

cga aac aag gcc cca gtc aag cgc ata gag cac ctg gga tcc acc aaa 297
 Arg Asn Thr Ala Pro Val Arg Arg Ile Glu His Leu Gly Ser Thr Lys
 70 75 80
 tct ctg aac cac tca aag cag cgc agc act ctg ccc aag agc ttc agc 345
 Ser Leu Asn His Ser Lys Glu Arg Ser Thr Leu Pro Arg Ser Phe Ser
 85 90 95
 ctg gac cgc atc atg gag cgg cgc tgg gac tta gac etc acc tac gtc 393
 Leu Asp Pro Leu Met Glu Arg Arg Trp Asp Leu Asp Leu Thr Tyr Val
 100 105 110
 aag gag agc atc tlg gcc gcc ttc ccc gcc cgg ccc gcc gaa cag 441
 Thr Glu Arg Ile Leu Ala Ala Phe Pro Ala Arg Pro Asp Glu Glu
 115 120 125
 cgg cnc cgg ggc cgc ctg cgc gag ctg gcc cat gtc ctg cca tcc aag 489
 Arg His Arg Gly His Leu Arg Glu Leu Ala His Val Leu Glu Ser Lys
 130 135 140 145
 cnc cgg gac aag tac ctg ctc ttc aac ctt tca gag aac aag cat gac 537
 His Arg Asp Lys Tyr Leu Leu Phe Asn Leu Ser Glu Lys Arg His Asp
 150 155 160
 ctg acc cgc tta aac ccc aag gtt cna gac ttc ggc tgg cct gag ctg 585
 Leu Thr Arg Leu Asn Pro Lys Val Glu Asp Phe Gly Trp Pro Glu Leu
 165 170 175
 cat gct cca ccc cgc aag ctg tgc tcc atc tgc aac gcc atg gag 633
 His Ala Pro Pro Leu Asp Lys Leu Cys Ser Ile Cys Lys Ala Met Glu
 180 185 190
 aca tgg ctc agt gct gac cca cag cag gtc gta cta tac tgc aag 681
 Thr Trp Leu Ser Ala Asp Pro Glu His Val Val Leu Tyr Cys Lys
 195 200 205
 gtc ggc aag gac etc ggg ttc cct ggt gcc tgg aag ttc cag gtc agc 729
 Val Gly Glu Asp Leu Gly Phe Pro Gly Ala Trp Arg Phe Glu Val Ser
 210 215 220
 ctg gag ctc cca gac cct cat ccc tgt etc tct gtc tgt ong gga aac 777
 Leu Glu Leu Pro Asp Pro His Pro Cys Leu Ser Val Cys Glu Gly Asn
 230 235 240
 aag ggc aag ctt ggg gtc atc gtt tct gcc tac atg cac tac agc aag 825
 Lys Gly Lys Leu Gly Val Ile Val Ser Ala Tyr Met His Tyr Ser Lys
 245 250 255
 atc tct gca ggg tgggtccc aggtctcag tagctcttc cccgtggcc 877
 Ile Ser Ala Gly
 260
 cttctccag ctggccctt aggaaccat cttccctggg gccacctct tegttingag 937
 tctttgtg tggcttgg acctccact ccttttacc actagtactg caactatgc 997
 tgcagagat ggtctgaga gtttctgg ggcgcaca accgggtggt gtaaacagt 1057
 ggaatgggc cgggtggt ggttgcgc tgaatacca gcactttggg agctggggt 1117
 ggcctgggc ccggggcca ggggttggg actgcctgg ccggggaaa cccctctct 1177
 accaaaata taanaata aaattatgt gggcgtggg gtcggc-gcct gtaaccag 1237
 cttctcngg ggcgggcca ggggaatgc ttgaaccag ggcggggg ttgcngtg 1297
 cccacaggt accctgtac tccagctgg gtcggaggt cagctctgt ctcaaaaa 1357
 aaaaaaaaa a

88

<210> 10
 <211>
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> CDS
 <222> (160)... (2004)
 <400> 10
 gcaaaaga tagaagaa tgaacgggtg catacaat ttttgaagc tgaigacag 60
 caacagatg tgaagaga gctggaggt cgcctggcca cctggagac agagcagcc 120
 cagcacaag ctggtgtga cggctctacc cggagatc atg gaa acc att gag 174
 Met Glu Thr Ile Glu
 1
 aag ctg cag aac gac aag gct aca cta gag gtc aaa tct cag act cta 222
 Lys Leu Glu Asn Asp Lys Ala Lys Leu Glu Val Lys Ser Glu Thr Leu
 10 15 20
 gaa aag gaa gcc aag gaa tgt cga ctt cga acg gaa gaa tgt cca tta 270
 Glu Lys Glu Ala Lys Glu Cys Arg Leu Arg Thr Glu Glu Cys Glu Leu
 25 30 35
 cag tta aag act ctt cat gaa gat tgg tca ggt aga tta gag gaa tcc 318
 Glu Leu Lys Thr Leu His Glu Asp Leu Ser Gly Arg Leu Glu Glu Ser
 40 45 50
 tta tca atc atc aat gaa aca gta cct ttt aat gat aca aca tat agt 366
 Leu Ser Ile Ile Asn Glu Lys Val Pro Phe Asn Asp Thr Lys Tyr Ser
 55 60 65
 cgg tac aac gct ctg aac gtc cca ctc cca aat aag aga cac cag ctg 414
 Arg Tyr Asn Ala Leu Asn Val Pro Leu Leu His Asn Arg Arg His Glu Leu
 70 75 80
 aag atg cga gat att gct ggg cag gcc ctg gct ttt gtt ong gat ctt 462
 Lys Met Asp Ile Ala Gly Glu Ala Leu Ala Phe Val Glu Asp Leu
 90 95 100
 gtc aag gct ctt cta aac ttt cat acc tac aca gaa cag aag att cca 510
 Val Thr Ala Leu Leu Asn Phe His Thr Tyr Thr Glu Glu Arg Ile Glu
 105 110 115
 att ttt cct gtt gat tct gcc att gac act ata tct cca ttt aat cag 558
 Ile Phe Pro Val Asp Ser Ala Ile Asp Thr Ile Ser Pro Leu Asn Glu
 120 125 130
 aag ttc tca cca tac ctt cat gaa aat ggc tcc tac gtc cgc cct ctt 606
 Lys Phe Ser Glu Tyr Leu His Glu Asn Ala Ser Tyr Val Arg Pro Leu
 135 140 145
 gag gaa gga atg ctt cat tta ttt gaa agt atc act gag gat act gtc 654
 Glu Glu Gly Met Leu His Leu Phe Glu Ser Ile Thr Glu Asp Thr Val
 150 155 160 165
 act gtc tgg gag aca act gtc aac ttt gaa aat ttt tca gaa cca tta 702
 Thr Val Leu Glu Thr Thr Lys Lys Lys Thr Phe Ser Glu His Leu
 170 175 180
 acc tcc tac ata tgt ttt ctt aag aat att ctt ccc tat cag tta aca 750
 Thr Ser Tyr Ile Cys Phe Leu Arg Lys Ile Leu Pro Tyr Tyr Leu Lys

87 185 190 195 798
 agt tta gaa gaa tgt gaa tcc tct ctt tgc aca tct gcg tta aga
 Ser Leu Glu Glu Cys Glu Ser Ser Leu Cys Thr Ser Ala Leu Arg
 200 205 210
 gcc agt aat cta gag ctg tcc cag gac atg aaa aat gct gtg
 Ala Arg Asn Leu Leu Ser Cln Asp Met Lys Lys Met Thr Ala Val
 215 220 225
 ttt gag aag ctg cag aat tac ata gct ctt ctt gcc tlg cca agt aca
 Phe Glu Lys Leu Glu Thr Tyr Ile Ala Leu Leu Ala Leu Pro Ser Thr
 230 235 240 245
 gag cca gat gag ctg ctt cgg aca aac tac agt tct gtg tta aca aat
 Glu Pro Asp Gly Leu Leu Arg Thr Asn Tyr Ser Ser Val Leu Thr Asn
 250 255 260
 gtt agt gct gct ctg ctt gga ttt ctt gac gtt atg aaa gat att tcc
 Val Gly Ala Leu His Gly Phe His Asp Val Met Lys Asp Ile Ser
 265 270 275
 aaa cat tat agt aca aaa gct gca ata gag cat gaa ctt cca aca gca
 Lys His Tyr Ser Cln Lys Ala Ala Ile Glu His Glu Leu Pro Thr Ala
 280 285 290
 aca cag aag ctg ata aca aat aat gac tgc atc ctg tca tca gta gtg
 Thr Cln Lys Ile Thr Thr Asn Asp Cys Ile Leu Ser Ser Val Val
 295 300 305
 gca tca aca aat gga gca gga aag att gca tcc ttc ttc agc aac aat
 Ala Ser Thr Asn Gly Ala Gly Lys Ile Ala Ser Phe Ser Asn Asn
 310 315 320 325
 tlg gac tcc ttc att gct tca ctg agc tat gga cct aag gca gcg agt
 Leu Asp Phe Ile Ala Ser Leu Ser Tyr Gly Pro Lys Ala Ala Ser
 330 335 340
 gga ttc att agt cct ttt ten gct gaa tgc atg cta cag tat aag aca
 Gly Phe Ile Ser Pro Leu Ser Ala Glu Cys Met Leu Cln Tyr Lys Lys
 345 350 355
 aaa gct gct gcc tat atg aag tct tlg ogn aag ccc ctc tlg gag tct
 Lys Ala Ala Tyr Met Lys Ser Leu Arg Lys Pro Leu Leu Glu Ser
 360 365 370
 gta tct tat gaa gaa gaa ctg gca aac agc agc atc ctt ctc agc tct
 Val Pro Tyr Glu Glu Ala Leu Ala Asn Arg Arg Ile Leu Leu Ser Ser
 375 380 385
 act gaa agt cga gaa ggc ctt gca cag caa gtt caa cag agt tlg gaa
 Thr Glu Ser Arg Glu Gly Leu Ala Cln Cln Val Cln Cln Ser Leu Glu
 390 395 400 405
 aag att tct aca ctg gag cag gaa aca gaa cat tgg atg tlg gaa gca
 Lys Ile Ser Lys Leu Glu Cln Glu Lys Glu His Trp Met Leu Glu Ala
 410 415 420
 cna tta gcc aca atc aag cta gag aca gaa aac cag cga att gca gat
 Cln Leu Ala Lys Ile Lys Leu Glu Lys Glu Asn Cln Arg Ile Ala Asp
 425 430 435
 aag ctg aag nat aca agt agt gcc cag ctg gtt gag ctg gcc cag gaa
 Lys Leu Lys Asn Thr Gly Ser Ala Cln Leu Val Gly Leu Ala Cln Glu
 440 445 450
 nat gct gct gtg tca aat aat gct ggc cag gat gaa gcc aca gct aag

89 90
 Asn Ala Val Ser Asn Thr Ala Gly Cln Asp Glu Ala Thr Ala Lys
 455 460 465
 get gtg tgg gag ccc att cag agc acc agt cta att ggg act tta acc
 Ala Val Leu Glu Pro Ile Cln Ser Thr Ser Leu Ile Gly Thr Leu Thr
 470 475 480 485
 agg aca tct gac agt gag gtt cca gat gtg gaa tct cgt gaa gac tta
 Arg Thr Ser Asp Ser Glu Val Pro Asp Val Glu Ser Arg Glu Asp Leu
 490 495 500
 att aaa aat cgc tac atg gca agg ata gtg gaa ctt agt tct cag tgg
 Ile Lys Asn Arg Tyr Met Ala Arg Ile Val Glu Leu Thr Ser Cln Leu
 505 510 515
 cag ctg gct gac agt aag tca gtg cat ttt tat gcc gag tgc cga gca
 Cln Leu Ala Asp Ser Lys Ser Val His Phe Tyr Ala Glu Cys Arg Ala
 520 525 530
 ctg tct aaa aga ctg gcc tlg gct gaa aag tct aag gaa gca tlg aca
 Leu Ser Lys Arg Leu Ala Leu Ala Glu Lys Ser Lys Glu Ala Leu Thr
 535 540 545
 gaa gaa atg aca ctt gcc agt cag aac atc agc aga ctt cag gat gag
 Glu Glu Met Lys Leu Ala Ser Cln Asn Ile Ser Arg Leu Cln Asp Glu
 550 555 560 565
 ctg aca act acc aag agg agt tac gag gat cag tta agt atg atg agt
 Leu Thr Thr Lys Arg Ser Tyr Cln Asp Cln Leu Ser Met Met Ser
 570 575 580
 gac cac ctg tgc agc atg aat gag aca tta tct aca cag aga gaa gag
 Asp His Leu Cys Ser Met Asn Glu Thr Leu Ser Lys Cln Arg Glu Glu
 585 590 595
 att gac aca cta aag atg tcc agt aag ggg aat tct aaa aag aac aag
 Ile Asp Thr Leu Lys Met Ser Ser Lys Gly Asn Ser Lys Lys Asn Lys
 600 605 610
 agt cga tagtttgaa atagctggtt ggcgactggtt ctttcagac ctgctctcgc
 Ser Arg
 615
 tgcacagac cgcagggctg agcacagtc catgc'ggct gccttcagga agctaaagta 2114
 ttttggacc tggtaacta gtacgtgttg gaaagggct tgaatattt aaaaatatt 2174
 tgaacagc ggcgaata cagaagttga tgcgcgct aatggaaa cactatgat 2234
 gtaaggata ttgtaggttt ccttagctg tttttactgt gcactttta aattaggtt 2294
 ttaattcag tatgtanga caaatatttt gtatacttc aaactcaatt atatgtaatt 2354
 cgtttggta tctatggat agataigtgt ttctggaaaa aaaaaaaa aaaa 2408

[0209]

<210> 11
 <211> 30
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> an artificially synthesized oligo-cap linker sequence
 <400> 11
 agcaugagau cggccunguu ggcucucugg

[0210]

30

<210> 12
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> an artificially synthesized oligo(df) primer sequence
<400> 12
gggctggag acgctcttg tggcttttt tttttttt tt

[0 2 1 1]

42

<210> 13
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> an artificially synthesized primer sequence
<400> 13
agcatcgagt cggcttggtt g

[0 2 1 2]

21

<210> 14
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> an artificially synthesized primer sequence
<400> 14
gggctggag acgctctatg t

21

[0 2 1 3]

<210> 15
<211> 10
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> an artificially synthesized NF-kappaB-binding-site sequence
<400> 15
gggaattcc

10

[0 2 1 4]

<210> 16
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> an artificially synthesized primer sequence
<400> 16
aatcactaca tgggaaggt ag

22

[0 2 1 5]

<210> 17
<211> 21
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> an artificially synthesized primer sequence
<400> 17
cattctctgc cgacatcaac t

21

[0 2 1 6]

<210> 18
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> an artificially synthesized primer sequence
<400> 18
gggaattga gtagatgcc a

21

[0 2 1 7]

<210> 19
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> an artificially synthesized primer sequence
<400> 19
gtctctaac cacaaacaca at

22

[0 2 1 8]

<210> 20
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> an artificially synthesized primer sequence
<400> 20
acgaatgag aagactatgg c

21

[0 2 1 9]

<210> 21
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> an artificially synthesized primer sequence
<400> 21
agggatcac acgctctta

20

[0 2 2 0]

<210> 22
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> an artificially synthesized primer sequence
<400> 22
ctcatccctg tctctctgc

20

[0221]

<210> 23
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<221> an artificially synthesized primer sequence
<400> 23
gttcaggaac tctctcgcc

【図面の簡単な説明】

【図1】は、PCR法を用いて、35個のヒト組織（臓器）におけるCOL03279転写物の発現量を調べた結果である。

【図2】は、PCR法を用いて、35個のヒト組織（臓器）におけるCOL06772転写物の発現量を調べた結果である。

【図3】は、PCR法を用いて、35個のヒト組織（臓器）におけるADKA01604転写物の発現量を調べた結果である。

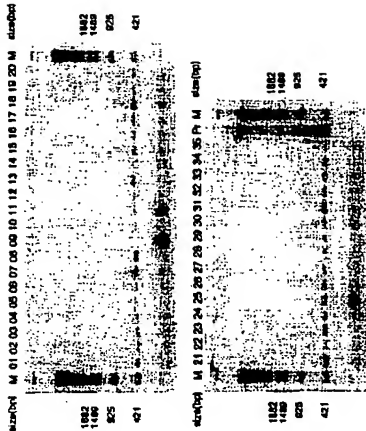
【図4】は、PCR法を用いて、35個のヒト組織（臓器）におけるADSU00701転写物の発現量を調べた結果である。

【符号の説明】

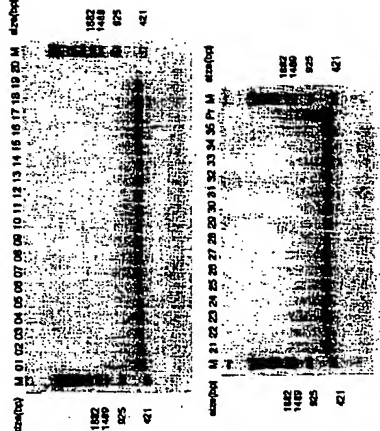
全図中に記載の数字、英字は以下の通りである。

01：脳、02：脳、03：尾状核、04：海馬、05：黒質、06：視床、07：腎臓、08：脾臓、09：脳下垂体、10：小腸、11：骨髄、12：膵臓、13：小腸、14：膵臓、15：胎児腎臓、16：胎児腎臓、17：胎児肝臓、18：胎児脾臓、19：心臓、20：胎児、21：肺、22：リンパ節、23：骨髄、24：胎盤、25：前立腺、26：唾液腺、27：骨格筋、28：腎臓、29：脾臓、30：胃、31：膵臓、32：膵臓、33：甲状腺、34：気管、35：子宮、P：プラスミド、M：分子重量マーカー

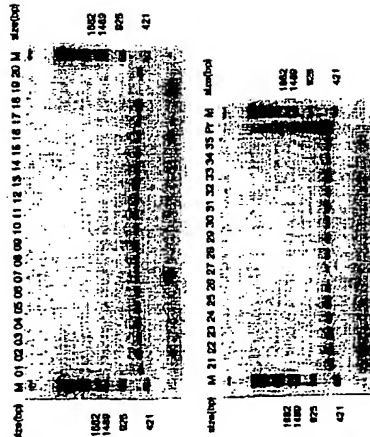
【図2】



【図3】



【図1】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.